

## Redaktion

M. Birkhäuser, Basel  
A.O. Mueck, Tübingen  
O. Ortmann, Regensburg

M. Birkhäuser

Basel, Schweiz

# Prävention der postmenopausalen Osteoporose

## Teil 2: Medikamentöse Prävention und Therapie der Osteoporose in der Peri- und frühen Postmenopause

Im ersten Teil dieser Artikelfolge [1] wurde betont, dass die Osteoporose der postmenopausalen Frau auch heute noch allzu häufig übersehen wird, weil die ab der Menopause notwendigen jährliche Evaluation des absoluten 10-Jahres-Frakturrisikos unterlassen wird [2, 3, 4]. Die Österreichische Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel (ÖGKM) und die Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO; [2, 3]) empfehlen, zur jährlichen Risikoevaluation ab dem Alter  $\geq 45$  Jahre das Tool FRAX® einzusetzen. Dies ist auch ohne Messung des Knochenmineralgehalts mittels Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) möglich [1]. In Deutschland werden zur Risikoevaluation die Empfehlungen des Dachverband Osteologie e.V. (DVO) von 2009 [8] befolgt, die sich nicht auf FRAX® stützen.

Die allgemeine primäre Prävention, die keine weiterführende Diagnostik voraussetzt, beinhaltet eine ausreichende Kalzium- (1000–1200 mg/Tag total) und Vitamin-D-Zufuhr ( $\geq 800$  IE/Tag; [1]). Bei hohem Frakturrisiko und niedrigem Serum-25-OHD-Wert müssen anfänglich bis zu 2000 IE Vitamin D/Tag verabreicht werden [Zielwert Serum-25-OHD-Werte  $\geq 75$  nmol/l (30 ng/ml); [1]]. Zur allgemeinen Prävention gehören eine tägliche Eiweißaufnahme von 1 g Protein/kg Körpergewicht pro Tag, eine regelmäßige körperliche Aktivität, eine zuverlässige Sturzpro-

phylaxe und das Vermeiden von bekannten Risikofaktoren [1].

Der hier vorgestellte zweite Teil der Artikelfolge fasst die medikamentöse Therapie der postmenopausalen Osteoporose zusammen.

Für das Vorgehen bei der sekundären Osteoporose sei auf die Fachliteratur und die geltenden Empfehlungen hingewiesen [2, 3, 4].

### Interventionsschwelle

Jedem therapeutischen Entscheid muss eine gezielte Abklärung vorausgehen, damit mit der Interventionsschwelle die Behandlungsindikation ermittelt werden kann. Dazu gehört eine DXA zur Bestimmung des T-Scores [1]. Bei großer Diskre-

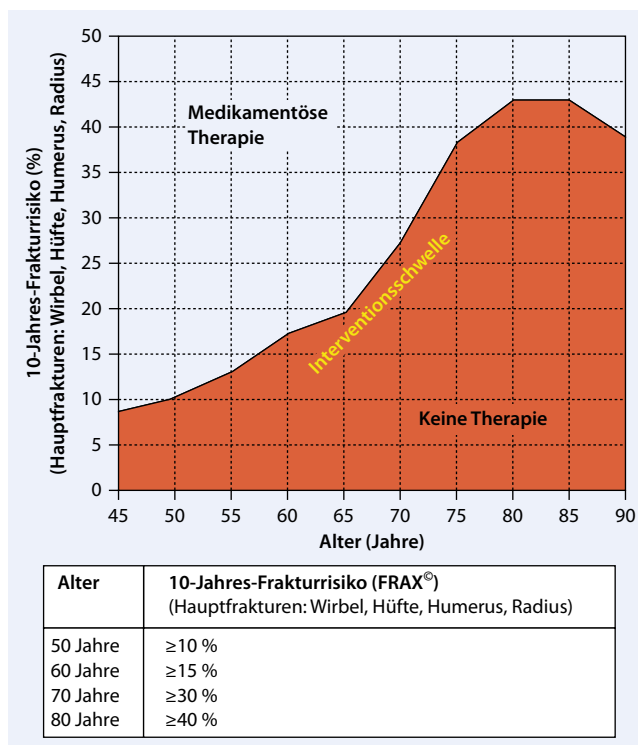
panz zwischen den T-Scores am Schenkelhals und an der Lendenwirbelsäule (LWS) kann ein Korrekturfaktor angewandt werden (s. Beitrag von P. Stute in diesem Heft; [5, 6, 7]). Die Behandlungs- oder Interventionsschwelle ist länderspezifisch und wird durch das jeweilige nationale Gesundheitssystem aufgrund von medizinischen Kriterien und gemäß den verfügbaren Ressourcen festgelegt.

Deutschland wendet zur Festlegung der Behandlungsindikation das Stufenmodell gemäß DVO-Leitlinie an [8], das sich nicht auf FRAX® stützt. Im Stufenmodell wird eine spezifische medikamentöse Therapie unabhängig vom Lebensalter und vom Geschlecht empfohlen, wenn das auf der Grundlage der derzeit verfügbaren epidemiologischen Daten geschätz-

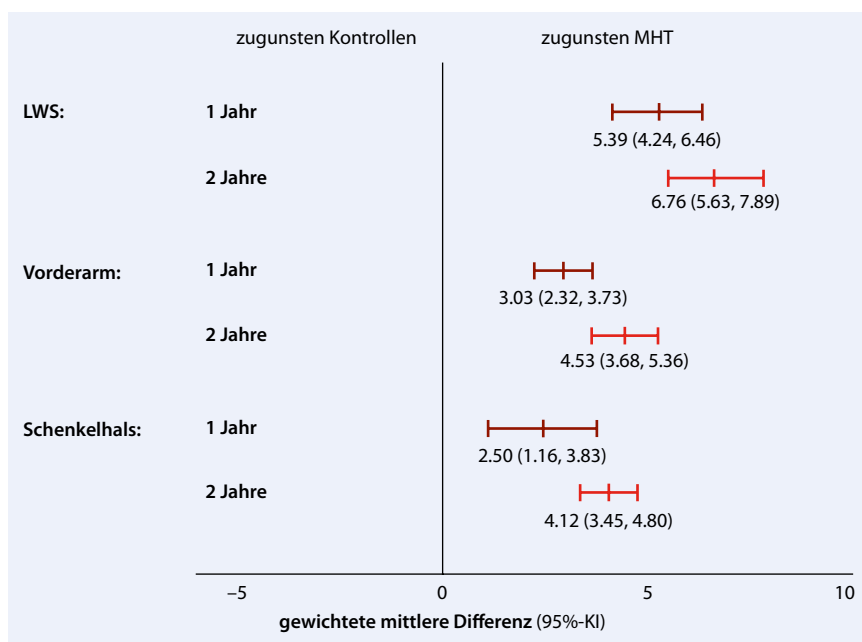
**Tab. 1** Schwellenwerte der T-Werte der Knochendichte nach Dachverband Osteologie e.V. [8] für eine medikamentöse Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht und dem Lebensalter für Personen ohne prävalente Frakturen oder andere spezifische Frakturrisiken

Lebensalter in Jahren		T-Wert <sup>a</sup>
Frau	Mann	
<50	<60	–4,0
50–60	60–70	–4,0
60–65	70–75	–3,5
65–70	75–80	–3,0
70–75	80–85	–2,5
>75	>85	–2,0

<sup>a</sup>Niedrigster Wert der Messungen an Lendenwirbelsäule, proximalem Gesamtfemur und Schenkelhals; die Überlappungen in der Alterseinteilung sind bewusst belassen, um zu verdeutlichen, dass das Frakturrisiko in den Alterskategorien kontinuierlich und nicht sprunghaft ansteigt.



**Abb. 1** Von der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose vorgeschlagene Interventionsschwelle [2], die im Gegensatz zur rein T-Score-basierten Indikation das altersabhängige Risiko mitberücksichtigt (s. Text). (Abbildung aus [58]; mit freundl. Genehmigung UNI-MED Verlag AG)



**Abb. 2** Gewichtete mittlere Differenz der Knochendichte in % an der Lendenwirbelsäule (LWS), dem Vorderarm und dem Schenkelhals nach einer Behandlung mit MHT. Verbesserung der Knochendichte („bone mineral density“, BMD) unter Behandlung mit Östrogen + Gestagen: Metaanalyse von 57 Studien. MHT menopausale Hormontherapie, Balken relatives Risiko  $\pm$  Vertrauensintervall. (Adaptiert nach [12])

te 10-Jahres-Risiko für Wirbelkörper- und proximale Femurfrakturen >30% beträgt und die T-Werte der DXA-Knochendichtemessung an der LWS, am proximalen Femur oder am Schenkelhals erniedrigt sind (■ Tab. 1, [8]).

» Die Interventionsschwelle nach FRAX® berücksichtigt auch das altersabhängige Risiko

In der Schweiz und in Österreich ist eine Behandlungsindikation heute noch durch das Vorliegen einer Fragilitätsfraktur oder durch einen T-Score <2,5 (Osteoporose) an LWS oder Femur gegeben [2, 3]. Sinnvoller wäre es, die neue dynamische, auf das 10-Jahres-Frakturrisiko nach FRAX® gestützte Interventionsschwelle [2] anzuwenden, da sie das Alter als maßgeblichen Risikofaktor mitberücksichtigt [1]. Deshalb wird von der SVGO [2], der ÖGKM [3] und der ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis [4]) bei Frauen ohne vorbestehende Frakturen eine medikamentöse Therapie nur dann empfohlen, wenn das geschätzte absolute 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters mit prävalenter Fraktur entspricht (■ Abb. 1, [2]). Damit kann eine Überbehandlung von älteren Patientinnen verhindert werden, bei denen bei einer densitometrisch definierten Osteoporose (T-Score <-2,5 SD) nicht zwingend eine pharmakologische Intervention notwendig ist. Andererseits wird mit dem 10-Jahres-Frakturrisiko die Behandlungsnotwendigkeit einer jüngeren postmenopausalen Frau mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, aber „lediglich“ osteopenen Knochenmineralgehaltswerten miterfasst.

## Therapeutische Möglichkeiten innerhalb des günstigen Fensters

### Via Östrogenrezeptoren wirksame Präparate zur Frakturprävention

#### Menopausale Hormontherapie

Der Begriff menopausale Hormontherapie (MHT) umfasst die Gabe von Östrogenen allein (E) bei Status nach Hysterektomie und die Verabreichung einer Östrogen-Gestagen-Kombination (E + P) bei Frauen mit intakter Gebärmutter. Tibolon wird üblicherweise zur MHT gezählt.

**Frühe Studien zur Wirkung von Östrogenen auf den Knochen.** Reifenstein und Albright [9] erkannten in den 1940er-Jahren, dass Östrogene den raschen Knochenabbau nach der Menopause verhindern können. In den 1970er-Jahren wurde die Östrogenwirkung auf den Knochen

M. Birkhäuser

**Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Teil 2: Medikamentöse Prävention und Therapie der Osteoporose in der Peri- und frühen Postmenopause****Zusammenfassung**

Die internationalen Empfehlungen zur medikamentösen Frakturprävention bei postmenopausaler Osteoporose haben sich 2013 dank der neuen Erkenntnisse zur postmenopausalen Hormontherapie geändert. Heute muss danach unterschieden werden, ob die Patientin noch innerhalb des für Östrogene „günstigen Fensters“ oder bereits jenseits dieser Grenze liegt. Nach den neuen internationalen Empfehlungen eignen sich zur Frakturprävention in der Peri- und der frühen Postmenopause Präparate als Therapie der ersten Wahl, die via Östrogenrezeptoren wirken. Bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden ist dies innerhalb dieses „günstigen Fensters“ die MHT (menopausale Hormontherapie inklusive Tibolon), bei Frauen ohne Wallungen mit erhöhtem Risiko für ver-

tebrale Frakturen und gleichzeitig erhöhtem Brustkrebsrisiko kommen auch selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) zum Einsatz. Nach den geltenden Deutschen S3-Richtlinien von 2009 ist eine MHT allerdings immer noch eine Therapie der zweiten Wahl. Bei Kontraindikation für oder Ablehnung von einer MHT oder SERMs eignen sich auch in dieser Altersgruppe nichthormonale Präparate. In der späteren Postmenopause jenseits des „günstigen Fensters“ sollte eine MHT nach den neuen Empfehlungen wie bis anhin nicht mehr begonnen werden. Bei Patientinnen in der späteren Postmenopause sind nichthormonale Präparate einzusetzen wie Bisphosphonate (Langzeitwirkung im Knochen), Denosumab (Wirkung reversibel) oder bei schwerer Osteoporose Strontiumranelat

(in der Schweiz nicht zugelassen). Die Analoge des Parathormons bleiben in jeder Altersgruppe der Behandlung der schweren Osteoporose durch den Spezialisten vorbehalten.

Zur Frakturprävention sollten nur Präparate eingesetzt werden, deren Wirksamkeit durch Studien mit einer Evidenz des Grades A gesichert ist. Nicht alle zur Frakturprävention zugelassenen Präparate senken gleichzeitig das Risiko von vertebrealen, nichtvertebrealen und Schenkelhalsfrakturen.

**Schlüsselwörter**

Fraktur · Östrogene · Bisphosphonate · Denosumab · Menopausale Hormontherapie · SERMs

**Prevention of postmenopausal osteoporosis. Part 2: pharmacological prevention and therapy of osteoporosis in the perimenopause and early postmenopause****Abstract**

The international recommendations for pharmacological fracture prevention in postmenopausal osteoporosis have changed in 2013. A distinction must now be made between patients who are still within the “window of opportunity” for estrogen administration and those who have already passed this limit. Following the new international recommendations substances acting through the estrogen receptor are the treatment of first choice for fracture prevention in perimenopausal or early postmenopausal women. For women within the “window of opportunity” the menopausal hormone therapy (MHT) including tibolone is the first choice. For subjects at high risk without vasomotor symp-

toms, selective estrogen receptor modulators (SERMs) are efficient in the prevention of vertebral fractures, particularly in women with an increased breast cancer risk. Non-hormonal drugs are recommended in the presence of contraindications or rejection of MHT or SERMs; however, the current German S3 guidelines established in 2009 still consider MHT as a therapy of second choice. As before, the new recommendations maintain that MHT should not be started in the later postmenopause beyond the “window of opportunity”. For women in the later postmenopause non-hormonal drugs, such as bisphosphonates (long-term effect on bone), denosumab (effect reversible) should be used. In cases of

severe osteoporosis strontium ranelate may be prescribed (not approved in Switzerland). In patients of any age suffering from severe osteoporosis, the analogues of parathormone may be used by specialists. For fracture prevention only substances should be used the efficacy of which has been established by an evidence level of grade A. Not all drugs approved for fracture prevention simultaneously reduce the risks for vertebral, non-vertebral and hip fractures.

**Keywords**

Fracture · Estrogens · Bisphosphonates · Denosumab · Menopausal hormone therapy · SERMs

in unabhängigen Studien durch Lindsay et al. [10] und Christiansen et al. [11] erstmals quantifiziert.

**Metaanalysen.** Eine Metaanalyse von 57 randomisierten placebokontrollierten Studien (RCT) über mindestens 1 Jahr zur Wirkung der MHT auf die Knochendichte bei postmenopausalen Frauen unter E oder E + P [12] zeigte 2002, dass die MHT zum Erhalten und Vermehren der Knochendichte („bone mineral density“, BMD) an der Wirbelsäule, dem nichtver-

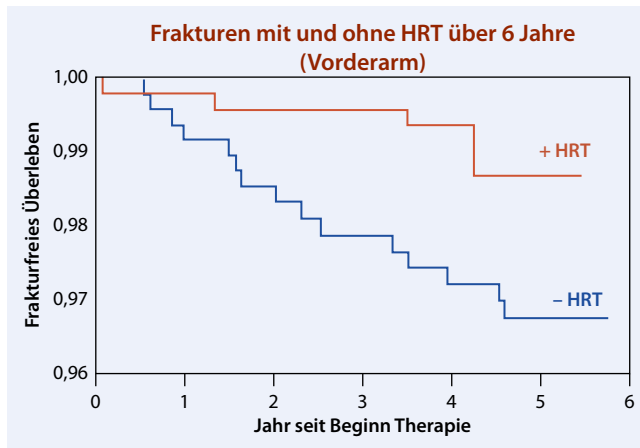
tebralen Knochen und am Schenkelhals der Einnahme von Placebo signifikant überlegen ist (■ Abb. 2). Die Metaanalyse zur Wirkung der MHT auf die Frakturrate bei 22 RCTs von mindestens 12 Monaten Dauer [13] ergab eine signifikante Senkung des totalen Frakturrisikos (RR 0,73; 95%-KI 0,56–0,94;  $p < 0,02$ ).

**Neuere randomisierte placebokontrollierte Studien.** Die Dänische Osteoporosestudie (DOPS [14]) und die Women's Health Initiative (WHI)-Studie [15,

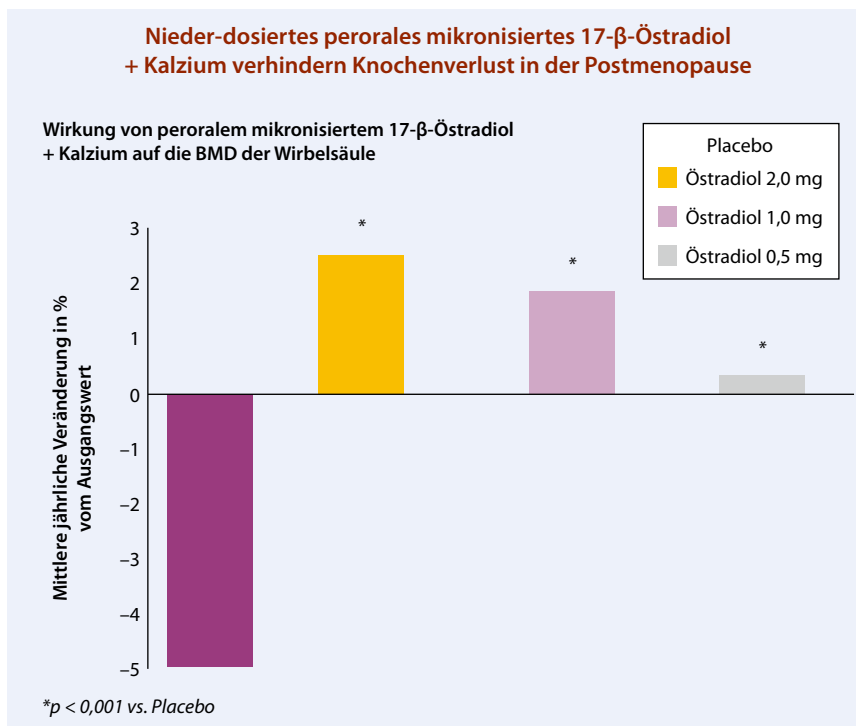
16, 17] unterschieden sich wesentlich von allen früheren Studien:

- Die Studienteilnehmerinnen wurden nicht aufgrund einer positiven Anamnese für Osteoporose rekrutiert, und
- die Fraktur war das primäre skelettale Studienziel.

DOPS [14], ein RCT mit 9335,3 Frauen Jahren mit mikronisiertem 17 $\beta$ -Östradiol (E2 allein bei Status nach Hysterektomie) respektive mikronisiertem E2 + Norethisteronazetat (bei intaktem Uterus),



**Abb. 3** ▲ Frakturfreie Überlebenszeit für Vorderarmfrakturen bei randomisierten Frauen, die entweder eine menopausale Hormontherapie (+HRT: mit MHT, n=502) oder keine Hormonbehandlung (-HRT: ohne MHT, n=504) erhielten (Intention-to-Treat-Analyse nach Kaplan-Meier).  $p=0,0492$  nach dem Log-rank-Test. Wegen der Fehlfunktion eines der verwendeten DXA (Dual-X-Ray-Absorptiometrie)-Geräte wurde bei einigen Probandinnen der erste Follow-up erst nach beinahe 6 Jahren durchgeführt, nachdem das betreffende Gerät repariert worden war. HRT „hormone replacement therapy“. (Adaptiert nach [14], mit freundl. Genehmigung von Elsevier)



**Abb. 4** ▲ Wirkung von oral verabreichtem mikronisiertem 17-Östradiol auf die Knochendichte (Lendenwirbelsäule) bei Standarddosierung (2 mg/Tag), respektive bei niedriger (1 mg/Tag) und ultraniedriger (0,5 mg/Tag) Dosierung. Die Knochendichte („bone mineral density“, BMD) nimmt proportional zur verabreichten Dosis zu. (Adaptiert nach [18], mit freundl. Genehmigung von Elsevier)

ergab in der Intention-to-Treat-Analyse (n=1616) unter MHT einen knapp nicht signifikanten Rückgang des totalen Frakturrisikos (RR 0,73, 95%-KI 0,50–1,05) und eine signifikante Reduktion der Vor-

derarmbrüche (RR 0,45, 95%-KI 0,22–0,90; ■ Abb. 3).

Die WHI-Studie besitzt einen Arm mit konjugierten equinen Östrogenen + Medroxyprogesteronazetat (CEE + MPA;

n=16.608) bei nicht hysterektomierten Frauen und einen weiteren Arm mit CEE allein (n=10.739) bei Frauen nach chirurgischer Menopause [15, 16, 17]. In beiden Studienarmen fand sich eine signifikante Senkung des Risikos für Hüftfrakturen, Wirbelfrakturen oder für alle Frakturen zusammengefasst (Frakturen total; [15, 16], ■ Tab. 2). Die Gruppe „alle Frakturen“ umfasste alle vertebrealen, Schenkelhals- und anderen osteoporotischen Frakturen, jedoch nicht Frakturen der Rippen, des Schädels und Gesichts, der Finger, der Zehen und der Zervikalwirbel. Bei der Analyse aller Frakturdaten nach dem Abstand von der Menopause in Dekaden zeigt sich im CEE + MPA-Arm [15] für alle Altersgruppen eine signifikante Frakturdeklaration (■ Tab. 3), auch bei Frauen mit <10 Jahren seit ihrer Menopause. Bei den Schenkelhalsfrakturen war entsprechend ihrer natürlichen Epidemiologie eine signifikante Wirkung von CEE + MPA nur bei Frauen sichtbar, die älter als 70 Jahre waren oder deren Menopause mehr als 20 Jahre zurücklag, unter CEE-Monotherapie nur bei denjenigen Frauen, deren Menopause mehr als 20 Jahre zurücklag.

Streng genommen beschränkt sich die Evidenz der Frakturprävention durch eine MHT auf die Standarddosierungen von oral verabreichtem CEE (0,625 mg/Tag) allein oder fest kombiniert mit MPA (2,5 mg/Tag) und von 17-Östradiol (E2) per os (2 mg/Tag) respektive transdermal (50 µg/Tag) allein oder in Kombination mit Noethisteron-Azetat (NETA). Die Evidenz der protektiven Wirkung einer MHT auf den Knochenabbau ist jedoch auch für niedrigere als Standarddosierungen bei oraler (CEE und E2) und transdermalen Verabreichung (E2) gegeben ([18, 57], ■ Abb. 4). Allerdings steigt bei niedriger Östrogendosierung die Anzahl an Therapieversagern an (■ Tab. 4, [19]). Für die MHT gilt daher generell zur Frakturprävention der Empfehlungsgrad A (■ Tab. 5).

Die Schutzwirkung einer MHT auf den Knochenabbau und auf die Frakturreate nimmt nach dem Abbruch der Therapie auf nicht vorhersehbare Weise ab [20, 21]. Nach Bagge et al. [21] kann dennoch eine signifikante Frakturprävention fortbestehen (■ Abb. 5). Wenn nach dem Abbruch

**Tab. 2** Wirkung auf das Frakturrisiko einer MHT mit CEE allein oder CEE + MPA: relatives Risiko (95%-Vertrauensintervall) in der Women's-Health-Initiative-Studie unter Östrogenmonotherapie allein oder Östrogen-/Gestagen-Therapie für Frakturen am Schenkelhals, am Wirbelkörper und für alle Frakturen insgesamt. (Adaptiert nach [15, 16])

	Hazard-Ratio Östrogen-/Gestagen-Therapie	Hazard-Ratio Östrogenmonotherapie
Hüftfrakturen	0,67 (0,47–0,96) <sup>a</sup>	0,61 (0,41–0,91) <sup>a</sup>
Wirbelfrakturen	0,65 (0,46–0,92) <sup>a</sup>	0,62 (0,42–0,93) <sup>a</sup>
Total	0,76 (0,69–0,83) <sup>a</sup>	0,70 (0,63–0,79) <sup>a</sup>

CEE konjugierte equine Östrogene, MPA Medroxyprogesteronazetat.

<sup>a</sup>Signifikant.

**Tab. 3** Antifrakturärer Effekt einer menopausalen Hormontherapie (CEE + MPA) nach dem Abstand von der Menopause (Jahre) bei einer Behandlungsdauer von 5,6 Jahren. (Adaptiert nach [15])

	CEE + MPA	Placebo	RR (KI)
Anzahl Patienten	8506	8102	
Anzahl mit Frakturen (%) <sup>a</sup>	733 (1,52)	896 (1,99)	0,76 (0,69–0,83)
Jahre seit der Menopause			
<10	187 (1,17)	221 (1,44)	0,80 (0,66–0,98)
10–19	255 (1,55)	327 (2,03)	0,75 (0,64–0,89)
≥20	200 (2,03)	257 (2,69)	0,74 (0,61–0,89)
Anzahl mit Schenkelhalsfraktur (%)	52 (0,11)	73 (0,16)	0,67 (0,47–0,96)

CEE + MPA equine Östrogene + Medroxyprogesteronazetat, RR relatives Risiko, KI Konfidenzintervall. <sup>a</sup>Frakturen: Schenkelhals, Wirbel, andere osteoporotische Frakturen außer Rippen, Sternum. Schädel/Gesicht, Finger, Zehen, Zervikalwirbel in Klammern: auf Jahre bezogene Prozente.

**Tab. 4** Fehlende Antwort an der Lendenwirbelsäule (LWS) unter verschiedenen Dosierungen und Kombinationen mit E2. Anzahl Therapieversager (mehr als 2% Verlust der BMD an der LWS unter menopausaler Hormontherapie) in Funktion der verabreichten Hormondosierungen. (Adaptiert nach: PD/II/USA – Osteoporosis Prevention [19])

	Non-Responder <sup>a</sup> (%)
Placebo (n=48)	51
0,25 mg E2 (n=45)	22
0,5 mg E2 (n=44)	13
1 mg E2 (n=46)	8
1 mg E2 + 0,25 mg NETA (n=49)	8
1 mg E2 + 0,5 mg NETA (Activelle®; n=47)	3
2 mg E2 + 1 mg NETA (Kliogest®; n=48)	5

BMD „bone mineral density“, Knochendichte, E2 17β-Östradiol, NETA Norethisteronazetat. <sup>a</sup>Mehr als 2% Verlust der BMD an der LWS während der Behandlung.

der MHT weiterhin ein erhöhtes Frakturrisiko besteht, so muss eine zusätzliche nichthormonale knochensparende Behandlung eingeleitet werden.

» Unter menopausaler Hormontherapie wird die Knochenmasse ebenso effektiv vermehrt wie durch Bisphosphonate

Zusammengefasst stimmen alle Untersuchungen mit MHT zur Wirkung auf die Knochendichte und zur Verminderung des Frakturrisikos darin überein, dass die Gabe von E und E + P auch bei Frauen ohne erhöhtes Frakturrisiko in der frühen Postmenopause den Knochenverlust verhütet und die Inzidenz von Schenkelhals-, nichtvertebralen und vertebra- len Frakturen signifikant senkt (Empfehlungsgrad A; [22, 23]). Unter MHT wird die Knochenmasse ebenso effektiv vermehrt wie durch Bisphosphonate [24].

## Tibolon

Tibolon ist ein synthetisches Steroid, dessen aktive Metaboliten eine östrogene, androgene und gestagene Partialwirkung besitzen [25]. In der Standarddosierung von 2,5 mg/Tag schützt Tibolon vor einer postmenopausalen Osteoporose [25]. Im LIFT-Trial senkt Tibolon auch in der halben Dosierung von 1,25 g/Tag bei 4538 osteoporotischen Frauen mit einem mittleren Alter von 68 (SD ±5,2) Jahren signifikant das Risiko für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen [26]. Zudem wurde eine signifikante Senkung der Inzidenz von Brustkrebs (HR, 0,32; 95%-KI, 0,13–0,80; p=0,02) und von Kolonkarzinomen (HR, 0,31; 95%-KI, 0,10–0,96; p=0,04) gefunden. Der LIFT-Trial musste zwar wegen eines Anstiegs des Risikos für zerebrovaskuläre Insulte (CVI) abgebrochen werden ([26]; HR 2,19; 95%-KI 1,14–4,23; p=0,02), doch wurde in 2 RCTs mit Tibolon bei jüngeren Frauen, dem THEBES-Trial [27]; n=5,185, mittleres Alter Mean (±SD) 54,4±4,49 und dem LIBERATE-Trial [28] [n=3148, mittleres Alter (SD) 52,5±7,4], kein erhöhtes Insultrisiko gefunden. Somit scheint das Risiko für CVI unter Tibolon wie unter der oralen Gabe von Östrogenen altersabhängig zu sein. Im Gegensatz zur oralen Therapie findet sich bei transdermaler E2-Gabe kein Risikoanstieg für CVI [29].

## Selektive Östrogenrezeptor-modulatoren (SERMs)

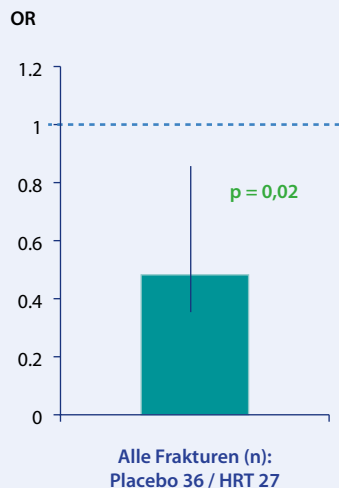
Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) sind nichtsteroidale Substanzen mit am Östrogenrezeptor (ER) je nach Organ teils östrogenähnlichen agonistischen und teils antiöstrogenen antagonistischen Eigenschaften [30]. In Europa sind die beiden SERMs Raloxifen und Bazedoxifen erhältlich. Beide besitzen eine östrogenagonistische Wirkung auf den Knochen, die Gerinnungsfaktoren und die Lipide und eine antiöstrogene Wirkung auf die Brust, die Gebärmutter, die Vagina und die vasomotorischen Regulationszentren im Gehirn [30]. Unter SERMs steigt das thromboembolische Risiko ähnlich wie bei einer peroralen Östrogengabe an ([30, 32]; für weitere Risiken und Nebenwirkungen sei auf die Literatur verwiesen [30, 34]).



### Frakturen nach dem Stop einer HRT

#### Follow-up-Studie

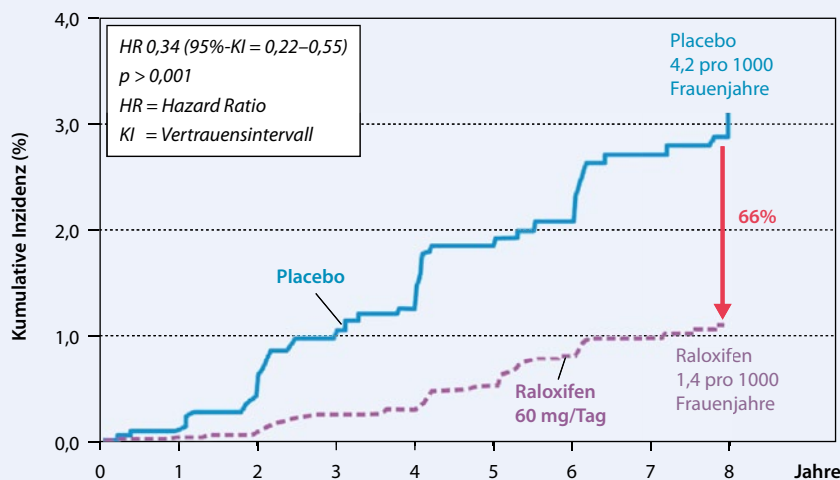
- gesunde postmenopausale Frauen
- Alter 65 Jahre
- HRT oder Placebo für 2 bis 3 Jahre
- Follow-up 5, 11 oder 15 Jahre
- Placebo: n = 108
- HRT: n = 155
- Alle Frakturen: OR 0,48 (VI 0,26–0,88)
- Frakturen Wirbelsäule: OR 0,47 (VI 0,24–0,93)
- NNT, um irgendeine Fraktur zu verhindern = 7



**Abb. 5** ▲ Anhaltender antifrakturärer Effekt bei Frauen, bei denen eine menopausale Hormontherapie (MHT) nach 2 bis 3 Jahren abgesetzt worden war. Die Anzahl an neu auftretenden Frakturen ist bei einem Follow-up von 5, 11 oder 15 Jahren bei Frauen, die früher eine MHT einnahmen, signifikant geringer als bei Frauen, die nie eine MHT befolgt hatten. Die NNT („number needed to treat“) zur Verhinderung irgendeiner Fraktur beträgt 7. (Nach [21], mit freundl. Genehmigung von Elsevier)

#### MORE-CORE-Studie

Die Analyse schloss insgesamt 5213 Frauen ein  
(Raloxifen n = 3510; Placebo n = 1703)



**Abb. 6** ▲ Reduktion der Frakturenrate an der Lendenwirbelsäule unter Raloxifen (60 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo. Die Hazard-Ratio (HR) für vertebrale Frakturen beträgt nach 8 Jahren unter Raloxifen 0,34 (95%-KI 0,22–0,55). (Adaptiert nach [31])

Raloxifen (Dosierung: 60 mg/Tag) vermindert bei osteoporotischen postmenopausalen Frauen das Risiko von vertebrealen Frakturen mit einer Evidenz des Grades A (■ Tab. 5), wie dies randomisierte kontrollierte Studien (MORE Study, CORE Study, RUTH Trial) bei über 37.000 Patienten mit einem Follow-up von bis zu 8 Jahren belegen (■ Abb. 6,

[30, 35–40]). Hingegen ist die Senkung von vertebrealen und Schenkelhalsfrakturen für Raloxifen nicht adäquat gesichert.

Für Raloxifen ist eine signifikante Senkung des Risikos für ER-positive invasive Mammakarzinome nachgewiesen [31, 32, 41]. In den MORE-CORE-Studien wurde über 8 Jahre die totale Inzidenz an Mammakarzinomen unabhängig von der

Invasivität im Vergleich zu Placebo um 58% reduziert (HR 0,42; 95%-KI 0,29–0,60;  $p < 0,001$ ; [31]). In den USA ist Raloxifen deshalb auch zur Prävention des Brustkrebses zugelassen.

Auch für Bazedoxifen (Dosierung: 20 mg/Tag) ist bei osteoporotischen postmenopausalen Frauen eine Senkung von Fragilitätsfrakturen an der Wirbelsäule nachgewiesen [42, 43, 44]. Zudem wurde für Bazedoxifen in einer Untergruppe mit hohem Frakturrisiko auch eine Reduktion von Schenkelhalsfrakturen gesehen [43, 44]. Eine Senkung der Brustkrebsinzidenz wurde bisher noch nicht gesichert.

Beide SERMs sind in den meisten europäischen Ländern bei Osteopenie auch für die Prävention der Osteoporose zugelassen (in der Schweiz ab einem T-Score  $\leq -1$ ; [30]).

Die noch in Entwicklung stehende Kombination von Bazedoxifen und CEE senkt den Knochenstoffwechsel und verhindert einen Knochenverlust [45]. Gleichzeitig lindert diese Kombination im Gegensatz zu einem SERM allein allfällige vasomotorische Symptome [30].

### Nichthormonale Präparate zur Frakturprävention

Die nichthormonalen Präparate zur Frakturprävention werden in diesem Heft von P. Stute in ihrem Beitrag „Osteoporose in der späteren Postmenopause“ ausführlich behandelt [7] und deshalb hier nur kurz zusammengefasst.

#### Bisphosphonate

Die Bisphosphonate Alendronat, Risedronat, Ibendronat und Zoledronat hemmen den Knochen turnover. Die Frakturstudien zur Wirkung von Bisphosphonaten wurden alle bei älteren Frauen (im Mittel mit  $>65$  Jahre, s. ■ Tab. 5) mit erhöhtem Risiko für Frakturen und somit jenseits des „günstigen Fensters“ durchgeführt. Alle 4 Präparate senken das Risiko für vertebrale Frakturen signifikant (Empfehlungsgrad A). Die Risikoreduktion für nichtvertebrale und Schenkelhalsfrakturen ist jedoch nur für Alendronat, Risedronat und Zoledronat mit Empfehlungsgrad A gesichert (■ Tab. 5). Nach Absetzen hält der Therapieeffekt noch längere Zeit an [2, 3, 46]. Bei Patienten ohne vor-

**Tab. 5** Wichtigste pharmakologische Therapiemöglichkeiten zur Frakturprävention bei der postmenopausalen Osteoporose. Mittleres Alter (Bereich) der Studienteilnehmerinnen an Frakturstudien bei der Rekrutierung und aus den abgeschlossenen randomisierten placebo-kontrollierten Studien resultierende Empfehlungsgrade. (Adaptiert nach [2])

	Vertebrale Frakturen	Nicht-vertebrale Frakturen	Hüftfrakturen	Mittleres Alter $\pm$ SD
MHT <sup>d</sup>	A	A	A	49,5 $\pm$ 2,7 bis 63,2 $\pm$ 7,1
Tibolon	A	A	Nae	68,3 $\pm$ 5,2
Raloxifen (R)/Bazedoxifen (B)	A	Nae	Nae	R 65,8 $\pm$ 6,7 bis 67 $\pm$ 7,3 B 66,4 $\pm$ 6,6
Alendronat	A	A	A	67,6 $\pm$ 6,2 bis 73,7 $\pm$ 5,9
Risedronat	A	A	A	65,3 (7,4) bis 69 $\pm$ 7,7
Ibendronat	A	A <sup>a</sup>	Nae	65,8 bis 69 $\pm$ 6
Zoledronat <sup>b</sup>	A	A	A	63 $\pm$ 7 bis 74,0 $\pm$ 9,60
Strontiumranelat	A	A	A <sup>a</sup>	69,4 $\pm$ 7,2 bis 76,7 $\pm$ 5,0 Junge Frauen: 60 $\pm$ 3,5 <sup>a</sup>
Denosumab	A	A	A	72,3 $\pm$ 5,2 Junge Frauen 59,4 $\pm$ 7,5 <sup>c</sup>
hPTH/Teriparatid	A	A	A <sup>a</sup>	60,2 (SD 1,6) 69,9 (7,1)

A Empfehlungsgrad A ("Eignung nachgewiesen (EBM Grad A)" gemäß Empfehlung SVGO/DVO): mindestens jeweils 1 Studie vom Evidenzgrad 1a oder mehrere konsistente Studien mit Evidenzgrad 1b, MHT menopausale Hormontherapie, Nae nicht adäquat evaluiert. <sup>a</sup>Nur in Untergruppen von Patienten (Post-hoc-Analyse). <sup>b</sup>Ohne Studien bei Frauen mit Brustkrebs. <sup>c</sup>Nur Knochendichteveränderungen, keine Frakturdaten. <sup>d</sup>Einzige vorhandene Daten bei Frauen, die nicht aufgrund eines erhöhten Risikos (Osteopenie, nachgewiesene Osteoporose oder vorbestehende Fraktur) selektiert wurden.

bestehende Frakturen mit gutem Ansprechen ihrer Knochendichte auf die Therapie kann nach 3 bis 5 Behandlungsjahren eine behandlungsfreie „Ferienzeit“ erwogen werden [46].

Risedronat ist in der Schweiz bei einem mittels DXA festgehaltenen T-Wert von  $\leq -1$  an der Wirbelsäule oder am distalen Vorderarm zur Osteoporoseprävention zugelassen.

Die seltene Komplikation einer Kieferosteonekrose [34, 46] wird fast ausschließlich bei Karzinompatienten unter deutlich höheren Dosierungen gesehen, als sie zur Frakturprävention empfohlen werden (weitere Risiken und Nebenwirkungen s. [34, 46]).

### Denosumab

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den Rezeptoraktivator des nuklearen Faktor- $\kappa$ -B-Liganden (RANKL; [49]). Bei einer subkutanen Dosis von 60 mg alle 6 Monate senkt Denosumab das Risiko von vertebrealen, nichtvertebralen und Schenkelhalsfrakturen signifikant (Empfehlungsgrad A, **Tab. 5**). Die Frakturdaten des

FREEDOM-Trials zeigten unter Denosumab eine Verminderung der vertebrealen Frakturen von 61% nach dem ersten Jahr und von 68% nach dem dritten Jahr sowie eine signifikante Reduktion der Hüftfrakturen um 40% und der nichtvertebralen Frakturen um 20% [48, 50]. Die Größenordnung dieser Risikosenkung entspricht dem, was mit Alendronat oder Zoledronat erreicht werden kann. Die Langzeitdaten bestätigen die signifikante Wirksamkeit von Denosumab [49]. Nach Absetzen ist die Wirkung von Denosumab reversibel.

Mit Denosumab wurde bei 322 jüngeren postmenopausalen Frauen (mittleres Alter 59,4 Jahre; SD 7,5) mit einem T-Score zwischen  $-1,0$  bis  $-2,5$  ein RCT zur Osteoporoseprävention über 2 Jahre durchgeführt [51]. Die BMD stieg an der LWS, am Schenkelhals und am Radius signifikant an, die Marker des Knochenturnovers wurden signifikant supprimiert.

Nach den vorliegenden Studien ist Denosumab sicher (Risiken und Nebenwirkungen s. [34]). Hautreaktionen (lokalisierte Infekte) sind sehr selten ( $<1/10,000$  Patienten; [34]).

### Strontiumranelat

Strontiumranelat ist in Deutschland und Österreich, nicht aber in der Schweiz, zur Behandlung der schweren postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Strontiumranelat wirkt sowohl über eine Stimulation der Knochenneubildung als auch über eine Hemmung der Resorption. Bei oraler Einnahme von 2 g Strontiumranelat/Tag wurde in RCTs bei osteoporotischen oder osteopenischen postmenopausalen Frauen (mittleres Alter 69,4 $\pm$ 7,2 bis 76,7 $\pm$ 5,0 Jahre) das Risiko von vertebrealen und nichtvertebralen Frakturen signifikant gesenkt. Die Wirksamkeit auf Schenkelhalsfraktur ist nur durch eine Post-hoc-Analyse gesichert [52, 53]. In einer weiteren Post-hoc-Analyse wurde gezeigt, dass auch bei jüngeren postmenopausalen Frauen [50 bis 65 Jahre, mittleres Alter ( $\pm$  SD) 60 $\pm$ 3,5 Jahre] mit schwerer Osteoporose die Inzidenz von vertebrealen Frakturen signifikant gesenkt wird [54].

Wegen neuerer Berichte zu einem möglicherweise erhöhten Myokardinfarktrisiko soll Strontiumranelat nicht bei Patienten mit ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, zerebrovaskulären Insulten oder unkontrollierter Hypertonie eingesetzt werden (Servier, RHB 13.05.2013).

### hPTH (Teriparatid)

Die Behandlung der schweren Osteoporose mit hPTH (Teriparatid) gehört in die Hand des Spezialisten (Übersicht s. [55]).

## Vorgehen in der Praxis

### Individualisierte Wahl der medikamentösen Therapie: Grundregeln

Das Ziel jeder medikamentösen Maßnahme ist das Verhindern einer Fraktur. Wenn nötig, sind zusätzlich Kalzium- und Vitamin-D-Supplemente zu verabreichen.

Bei der individuellen Wahl der Behandlungsform müssen folgende Punkte gegeneinander abgewogen werden:

- gesicherte Evidenz für die Wirksamkeit der einzelnen Präparate an der am meisten gefährdeten Skelettlokalisation (**Tab. 5**),

- allfällige therapeutische Synergien bei anderen Leiden oder Risiken (z. B. Östrogenmangelsymptomen, erhöhtem Risiko für Mammakarzinom),
- Durchführung der Zulassungsstudien in der gleichen Altersgruppe wie die zu behandelnde Patientin,
- Risiken,
- voraussichtliche Compliance,
- Kosten,
- Patientinnenwünsche.

### Wahl eines geeigneten Präparates zur Frakturprävention in der Peri- und frühen Postmenopause

Die allgemein geforderte bestmögliche Übereinstimmung zwischen den Probandinnen in den Zulassungsstudien und der in der Praxis zu behandelnden peri- und früh postmenopausalen Patientenpopulation wurde nach 2002 in den meisten Empfehlungen zu Frakturprävention in Bezug auf das Alter der Studienteilnehmerinnen bei der Rekrutierung missachtet (■ Tab. 5). Nach ■ Tab. 5 ist die MHT die einzige Therapie zur Frakturprävention, zu der die erforderliche Evidenz durch RCT bei Frauen in ihrer Peri- und frühen Postmenopause gesichert worden ist, die ohne das Selektionskriterium eines erhöhten Frakturrisikos aus der durchschnittlichen Bevölkerung rekrutiert worden sind [14, 15, 16, 17]. Diese Altersgruppe schließt Frauen innerhalb des für eine MHT „günstigen Fensters“ ein [22, 23]. Im Gegensatz dazu wurden die Frakturstudien zu den Alternativen Tibolon, SERMs, den Bisphosphonaten, Denosumab und Strontiumranelat bei deutlich älteren Patientinnen durchgeführt (■ Tab. 5).

Die beiden ersten Indikationen der MHT sind gemäß dem neuen Global Consensus Statement zur MHT vom Frühling 2013 [22] und den revidierten Empfehlungen der Internationalen Menopausengesellschaft (IMS) vom Juni 2013 [23] die Behandlung der klimakterischen Beschwerden und die Prävention von Fragilitätsfrakturen bei Frauen mit erhöhtem Risiko innerhalb des „günstigen Fensters“. Das neue Global Consensus Statement [22] wurde von der American Society for Reproductive Medicine (ASRM), der Asia Pacific Menopause Fe-

deration, der Endocrine Society, der European Menopause and Andropause Society (EMAS), der International Menopause Society (IMS), der International Osteoporosis Foundation (IOF) und der North American Menopause Society (NAMS) unterzeichnet. Nach beiden Statements [22, 23] überwiegt aufgrund der heutigen Datenlage beim Einsatz zur Frakturprävention innerhalb des „günstigen Fensters“ der Nutzen über die Risiken, wenn Dosis, Dauer und Verabreichungsform mit den Behandlungszielen und den zu berücksichtigenden Risiken übereinstimmen und wenn die MHT individualisiert eingesetzt wird. Die MHT besitzt den Empfehlungsgrad A für vertebrale, nichtvertebrale und Schenkelhalsfrakturen (■ Tab. 5).

### » Die menopausale Hormontherapie hat Empfehlungsgrad A für vertebrale, nichtvertebrale und Schenkelhalsfrakturen

In den beiden WHI-Trials [15, 16, 17] kann die antifrakturäre Wirkung von CEE allein oder CEE + MPA auch als Anzahl an Frauen ausgedrückt werden, bei denen eine Fraktur über eine 5-Jahres-Periode vermieden wird. Für die CEE-Monotherapie entspricht dies 27,1 Frauen/1000 innerhalb von 5 Jahren, für CEE + MPA 21,8 Frauen/1000 innerhalb von 5 Jahren. DOPS [14] betätigt die antifrakturäre Wirkung einer MHT für E2 allein und für E2 + NETA.

Sofern eine Kontraindikation gegen eine MHT (inklusive Tibolon SERMs) besteht, sofern eine hormonale Therapie von der Patientin abgelehnt wird oder wenn die Obergrenze des „günstigen Fensters“ überschritten ist, so sind auch bei der jüngeren postmenopausalen Frau weiterhin nichthormonelle Präparate einzusetzen [7]. Nach der Übersichtsarbeit von Hopkins zu den nichthormonalen antifrakturären Therapien [56] besteht hier unter einer Behandlung mit Zoledronat, Denosumab und bei schwerer Osteoporose mit Teriparatid die höchste Wahrscheinlichkeit, das Risiko für vertebrale, nichtvertebrale und Schenkelhalsfrakturen zu senken (■ Tab. 5). Zu bedenken ist aller-

dings, dass bei den empfohlenen Alternativen zur MHT streng genommen die Evidenz ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bei jüngeren Frauen in der Peri- und frühen Postmenopause nicht gesichert ist.

### Schlussfolgerung

Nachdem aufgrund der ersten Publikationen zur WHI-Studie nach 2002 zunächst alle maßgebenden Empfehlungen eine MHT zur Prävention von Fragilitätsfrakturen allein ablehnten, kommen die großen nationalen und internationalen Menopause- und Osteoporose-Gesellschaften (ASRM, APME, Endocrine Society, EMAS, IMS IOF und NAMS) in ihren Empfehlungen von 2013 wieder zum Schluss, dass innerhalb des „günstigen Fensters“ der Nutzen einer MHT über die Risiken dominiert [22, 23]. Die IMS hält fest [23] dass bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko unter 60 Jahren oder innerhalb von 10 Jahren nach der Menopause die MHT als eine der Therapien der ersten Wahl zur Prävention und Therapie von osteoporotischen Frakturen angesehen werden kann [23]. Diese Empfehlung stützt sich auf die evidenzbasierte Wirksamkeit, die geringen Kosten und die große Sicherheit der MHT. Letztere spiegelt sich in der signifikant geringeren Mortalität unter Östrogenen als unter Placebo [22, 23]. Die Deutschen S3-Leitlinien von 2009 [47] standen damals noch im Einklang mit anderen älteren Statements zur MHT. Diese Empfehlungen postulierten, dass eine MHT erst in zweiter Linie eingesetzt werden soll, sofern eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporosetherapie vorrangig empfohlenen Arzneimitteln besteht. Aus meiner Sicht stimmen diese S3-Leitlinien mit den heutigen internationalen Empfehlungen von 2013 [22, 23] allerdings nicht mehr überein, nach denen eine MHT in der frühen Postmenopause wieder zu den Therapien der ersten Wahl gehört.

### » Innerhalb des „günstigen Fensters“ dominiert der Nutzen einer menopausalen Hormontherapie über die Risiken



Weiterhin darf eine MHT auch innerhalb des „günstigen Fensters“ nur unter Berücksichtigung der persönlichen Nutzen-Risiko-Bilanz und erst nach genauer Information der Patientin begonnen werden [22, 23]. Die Indikation ist mindestens 1-mal jährlich zu überprüfen. Bei der Fortführung der MHT über das Alter von 60 Jahren hinaus mit dem alleinigen Ziel der Frakturprävention müssen die Langzeitwirkungen der konkret eingesetzten Dosis, Verabreichungsform und Gestagenkomponente miteinbezogen und mit denjenigen einer der gesicherten nicht-hormonalen Therapiemöglichkeiten verglichen werden [23]. Eine strikte obere Grenze der Anwendungsdauer gibt es allerdings nicht [23].

Alle nationalen und internationalen Gesellschaften halten die bisherige Empfehlung aufrecht, dass eine MHT nach dem Alter von 60 Jahren oder nach mehr als 10 Jahren nach der Menopause, also bei Frauen in der späteren Postmenopause jenseits des „günstigen Fensters“, nicht mehr neu begonnen oder wieder aufgenommen werden soll (s. Beitrag von P. Stute in diesem Heft [7]). Dies ist auch der Fall für alle jüngeren Frauen, die eine Kontraindikation gegen eine MHT besitzen oder eine MHT ablehnen.

Alle Gesellschaften sind sich einig, dass es ein Fehler ist, eine Patientin mit vorzeitiger Menopause ohne Kontraindikationen nicht bis zum natürlichen Menopausenalter zu substituieren [22, 23, 57]. Danach muss über die Weiterführung der MHT individuell entschieden werden.

Tibolon sollte erst 1 bis 2 Jahre nach der Menopause begonnen werden, um Blutungsstörungen zu vermeiden [23, 25, 57]. SERMs werden präferenziell eingesetzt, wenn vasomotorische Beschwerden fehlen oder abgeklungen sind, wenn die Prävention von vertebrealen Frakturen im Vordergrund steht und wenn gleichzeitig das Risiko für Brustkrebs gesenkt werden soll.

## Fazit für die Praxis

— Nach den internationalen Empfehlungen eignet sich zur Frakturprävention in der Peri- und der frühen Postmenopause die menopausale Hormontherapie (MHT). Bei Frauen ohne Wal-

lungen mit erhöhtem Risiko für vertebrale Frakturen kommen auch „selective estrogen receptor modulators“ (SERMs) zum Einsatz. Nach den geltenden Deutschen S3-Richtlinien von 2009 ist eine MHT allerdings immer noch eine Therapie der zweiten Wahl.

— In der späteren Postmenopause jenseits des „günstigen Fensters“ sollte eine MHT auch nach den neuen Empfehlungen nicht mehr begonnen werden. Bei Patientinnen in der späteren Postmenopause sind nichthormonale Präparate einzusetzen.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. M. Birkhäuser**

Prof. emeritus für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universität Bern  
Gartenstr. 67, 4052 Basel  
Schweiz  
martin.birkhaeuser@balcab.ch

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Birkhäuser war in den letzten 2 Jahren Mitglied von Advisory Boards oder Vortragender an unterstützten Symposien von Abbott, AMGEN, Bayer Schering, Bionorica, Daiichi Sankyo, MSD, Novartis, Pfizer, Solvay, TEVA, Vifor-Galenica.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Birkhäuser M (2013) Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Teil 1: Erkennung von Risikopatientinnen und nichthormonelle präventive Maßnahmen. Gynäkol Endokrinol 11:129–136
2. Empfehlungen 2010 der Schweiz. Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO/ASCO) zu Prävention, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. <http://www.svggo.ch>
3. Osteoporose: Prävention & Therapie. Konsensuspapier (Pröll J, Resch H und Laneder M, für die Arbeitsgruppe der OeGKM) 2011. Oesterreichische Ärztezeitung, Supplementum, Dezember
4. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al (2013) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 24:23–57
5. Leslie WD, Lix LM, Johansson H et al (2011) Spine – hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. Osteoporos Int 22:839–884
6. Kanis JA, Hans D, Cooper C et al (2011) Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. Osteoporos Int 22:2395–2411

7. Stute O (2013) Osteoporose in der späteren Postmenopause. Gynäkol Endokrinol 11 (in diesem Heft)
8. Dachverband Osteologie. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen (2009). <http://www.dv-osteologie.org>
9. Reifenstein E, Albright F (1947) The metabolic effects of steroid hormones in osteoporosis. J Clin Invest 26:24–56
10. Aitken JM, Lindsay R, Hart DM (1976) Long-term oestrogens for the prevention of post-menopausal osteoporosis. Postgrad Med J 52(Suppl 6):18–26
11. Christiansen C, Christensen MS, Transbøl I (1981) Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. Lancet 1:459–461
12. Wells G, Tugwell P, Shea B et al (2002) Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 23:529–539
13. Torgerson DJ, Bell-Syer SE (2001) Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. JAMA 285:2891–2897
14. Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH et al (2000) Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. Maturitas 36:181–193
15. Cauley JA, Robbins J, Chen Z et al (2003) Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 290:1729–1738
16. Anderson GL, Limacher M, for the Women's Health Initiative Steering Committee (2004) Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA 291:1701–1712
17. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ et al (2006) Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. J Bone Miner Res 21:817–828
18. Ettinger B, Genant HK, Steiger P, Madvig P (1992) Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 166(2):479–488
19. McClung M et al (1998) Osteoporosis prevention: non-responders at Lumbar Spine. ASBMR, San Francisco
20. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S et al (2004) Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. Obstet Gynecol 103:440–446
21. Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P et al (2004) Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. Bone 34:728–731
22. Villiers TJ de, Gass MLS, Haines CJ et al (2013) Global consensus statement on menopausal hormone therapy. Climacteric 16:203–204
23. Villiers TJ de, Pines A, Pany N et al (2013) Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 16:316–337

24. Bone HG, Greenspan SL, McKeever C et al (2000) Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85:720–726
25. Kloosterboer HJ (2011) Historical milestones in the development of tibolone (Livial®). *Climacteric* 14:609–621
26. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD et al (2008) The effects of tibolone in older postmenopausal women (LIFT). *N Engl J Med* 359:697–708
27. Archer DF, Hendrix S, Ferency A et al (2007) Tibolone histology of the endometrium and breast endpoints study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril* 88:866–878
28. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al (2009) Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 10:135–146
29. Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S (2010) Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ* 340:2519–2525
30. Birkhäuser M (2012) Selektive Östrogen-Rezeptor-modulatoren (SERMs) zur Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. *Ther Umsch* 69(3):163–172
31. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E et al (2004) Continuing outcomes relevant to evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene (CORE). *J Natl Cancer Inst* 96:1751–1761
32. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P et al (2006) Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 355:125–137
33. Mosca L, Grady D, Barrett-Connor E et al (2009) Effect of raloxifene on stroke and venous thromboembolism according to subgroups in postmenopausal women at increased risk of coronary heart disease. *Stroke* 40:147–155
34. Rizzoli R, Reginster J-Y, Boonen S et al (2011) Adverse reactions and drug – drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 89:91–104
35. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 282:637–645
36. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD et al (2002) Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3609–3617
37. Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E et al (2008) Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res* 23:112–120
38. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A et al (2006) Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 17:313–316
39. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV (2010) A meta-analysis of the efficacy of raloxifene on all clinical and vertebral fractures and its dependency on FRAX. *Bone* 47:729–735
40. Siris ES, Harris ST, Eastell R et al (2005) Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 20:1514–1524
41. Lippman ME, Cummings SR, Disch DP et al (2006) Effect of raloxifene on the incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women with osteoporosis categorized by breast cancer risk. *Clin Cancer Res* 12:5242–5247
42. Miller PD, Chines A, Christiansen C et al (2008) Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 23:525–535
43. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK et al (2008) Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 23:1923–1934
44. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV (2009) Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 44:1049–1054
45. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R et al (2009) Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 92:1045–1052
46. Rizzoli R (2012) Behandlung der Osteoporose mit Bisphosphonaten. *Ther Umsch* 69(3):173–180
47. S3-Leitlinien der DGGG. Hormontherapie (HT) in der Peri- und Postmenopause (2009) AWMF-Leitlinien-Register Nr. 015/062 – Download 25.7.2013. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>
48. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al (2008) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2149–2157
49. Ferrari S (2012) Behandlung der Osteoporose mit Denosumab. *Ther Umsch* 69(3):182–186
50. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 361:756–765
51. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al (2008) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women (DEFEND). *J Clin Endocrinol Metab* 93:2149–2157
52. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA et al (2006) Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD005326
53. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S et al (2009) Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 20:1663–1673
54. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S et al (2008) Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 67:1736–1738
55. Kränzl ME, Meier C (2011) Parathyroid hormone analogues in the treatment of osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* 7:647–656
56. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E et al (2011) The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 12:209–234
57. Birkhäuser M, Panay N, Archer DF et al (2008) Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 11:108–123
58. Birkhäuser M (2013) Präventionskonzepte und aktuelle Therapieempfehlungen in der Peri- und Postmenopause, 2. vollständig überarbeitete Aufl. UNI-MED Verlag AG, Bremen

## Marc Däumler Social Media für Praxis und Alltag

Ein praktischer Leitfaden  
für Einsteiger

Berlin: MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2013, 1. Auflage, 175 S., (ISBN 978-3954660032), 14,00 EUR

Mit Facebook, Twitter und Xing können Ärzte neue Patienten gewinnen, das Image ihrer Klinik oder Praxis pflegen und so gezielt zum Erfolg eines Unternehmens beitragen. Doch viele trauen sich an Facebook und Co. noch nicht ran. Sei es aufgrund ungeklärter Fragen bezüglich Datensicherheit und Privatsphäre oder weil schlicht das Know-how im Umgang mit Sozialen Netzwerken fehlt. Und genau hier setzt das Buch *Social Media für Praxis und Alltag* an. Welche Möglichkeiten Social Media für eine Praxis oder eine Klinik bieten, wie man Twitter oder Facebook im Alltag schnell realisiert und wie Sie Xing individuell einsetzen können, erklärt der Autor Marc Däumler, langjähriger PR-Berater für Ärzte und Kliniken. Im praktischen Kitteltaschenformat führt er in einfachen Schritten für Schritt Anleitungen Anfänger und auch Skeptiker verständlich an die neuen Medien heran.

Locker und verständlich formuliert widmet der Autor je ein Drittel seines Buches den Themen Facebook und Twitter, im dritten Teil schneidet er Themen wie Xing, YouTube oder Flickr an. Mit vielen Bildern und durch klare Hervorhebung der wichtigsten Fakten kann der Leser danach in 45 min. seinen eigenen Facebook-Account einrichten. Und bereits nach 20 min. kann er mit seinen Patienten twittern – oder sich über aktuelle Nachrichten aus der Gesundheitspolitik unter <https://twitter.com/aerztezeitung> und der Medizin unter <https://twitter.com/SpringerMedizin> informieren.

I. Wolff (Heidelberg)